



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2010

**Schwerer Verlauf einer Miliartuberkulose bei einem 34-jährigen Patienten
mit Colitis ulcerosa und HIV-Infektion unter einer
TNF- -Antikörper-Therapie**

Zeitz, J ; Huber, M ; Rogler, G

Abstract: A 34-year-old HIV-positive patient with ulcerative colitis was transferred to the authors' hospital because of progressive worsening of his general condition with intermittent fever, increasing lymphopenia, anemia, thrombopenia and neutropenia under anti-tumor necrosis factor-(TNF-)alpha therapy with infliximab. In spite of negative screening tests before initiation of infliximab therapy and intermittent tests during treatment, miliary tuberculosis was finally diagnosed and a tuberculostatic therapy was started. The patient's clinical condition worsened due to the development of a serious exudative necrotizing pancreatitis which was likely to be caused by the tuberculostatic treatment. Due to severe pulmonary infiltrates and pleural effusions with respiratory failure the patient finally passed away.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00063-010-1046-2>

Other titles: F Serious course of a miliary tuberculosis in a 34-year-old patient with ulcerative colitis and HIV infection under concomitant therapy with infliximab

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-47355>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Zeitz, J; Huber, M; Rogler, G (2010). Schwerer Verlauf einer Miliartuberkulose bei einem 34-jährigen Patienten mit Colitis ulcerosa und HIV-Infektion unter einer TNF- -Antikörper-Therapie. Medizinische Klinik, 105(4):314-318.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00063-010-1046-2>

KASUISTIK

Schwerer Verlauf einer Miliartuberkulose bei einem 34-jährigen Patienten mit Colitis ulcerosa und HIV-Infektion unter einer TNF- α -Antikörper-TherapieJonas Zeitz¹, Milo Huber², Gerhard Rogler¹

ZUSAMMENFASSUNG

Ein 34-jähriger HIV-positiver Patient mit Colitis ulcerosa unter Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- α -Therapie mit Infliximab wurde bei zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustands mit intermittierend febrilen Temperaturen, progredienter Lymphopenie, Anämie, Thrombopenie und Neutropenie in die Klinik der Autoren überwiesen. Trotz negativer Screeninguntersuchungen vor Beginn und während der Therapie mit Infliximab wurde schließlich eine Miliartuberkulose diagnostiziert und eine tuberkulostatische Therapie begonnen. Im Verlauf kam es bei dem Patienten zu einer progredienten Verschlechterung des klinischen Zustandsbilds mit Entwicklung einer schweren exsudativ-nekrotisierenden Form der Pankreatitis. Im weiteren Verlauf verstarb der Patient unter zunehmender respiratorischer Erschöpfung nach Entwicklung von progredienten pulmonalen Infiltraten und Pleuraergüssen.

Schlüsselwörter: HIV · Colitis ulcerosa · Anti-TNF- α · Tuberkulose · Infliximab

Med Klin 2010;105:314–8.
DOI 10.1007/s00063-010-1046-2

ABSTRACT

Serious Course of a Miliary Tuberculosis in a 34-Year-Old Patient with Ulcerative Colitis and HIV Infection under Concomitant Therapy with Infliximab

A 34-year-old HIV-positive patient with ulcerative colitis was transferred to the authors' hospital because of progressive worsening of his general condition with intermittent fever, increasing lymphopenia, anemia, thrombopenia and neutropenia under anti-tumor necrosis factor-(TNF)- α therapy with infliximab. In spite of negative screening tests before initiation of infliximab therapy and intermittent tests during treatment, miliary tuberculosis was finally diagnosed and a tuberculostatic therapy was started. The patient's clinical condition worsened due to the development of a serious exudative necrotizing pancreatitis which was likely to be caused by the tuberculostatic treatment. Due to severe pulmonary infiltrates and pleural effusions with respiratory failure the patient finally passed away.

Key Words: HIV · Ulcerative colitis · Anti-TNF- α · Tuberculosis · Infliximab

Med Klin 2010;105:314–8.
DOI 10.1007/s00063-010-1046-2

Fallbeschreibung

Anamnese: Wir berichten über einen 34-jährigen, aus der Türkei stammenden Patienten mit einer 2003 erstdiagnostizierten Colitis ulcerosa und gleichzeitig bestehender HIV-Infektion (Erstdiagnose 09/2003). Bei dem Patienten waren bereits in der Vergangenheit Therapieversuche mit 5-Aminosalicylaten, hochdosierten Steroiden, Methotrexat, Azathioprin, 6-Mercaptopurin, topischen Steroiden und Leukozytenapherese (Adacolumn) unternommen worden. Unter 5-Aminosalicylaten war es zu einer biopsisch gesicherten interstitiellen Nephritis gekommen, unter Steroidtherapie hatte der Patient aseptische Hüftkopfnissen beidseits entwickelt, und unter Azathioprin/6-Mercaptopurin hatte sich eine passagere, ödematöse Pankreatitis entwickelt. Zusätzlich waren bei dem Patienten durch langjährige Steroidtherapie ein Vollmondgesicht, Striae, eine generalisierte Akne, eine diabetische Polyneuropathie und eine Osteoporose aufgetreten.

Im Juli 2008 stellte sich der Patient mit sieben bis acht blutigen Stuhlgängen pro Tag und krampfartigen Bauchschmerzen in unserer Sprechstunde vor. Der Patient lehnte eine Kolektomie vehement ab. Daher wurde nach einer neuen Therapieoption gesucht. Im Rahmen einer klinischen Konferenz mit den Kollegen der Infektiologie, die die HIV-Erkrankung betreuten, wurde nach ausführlicher Diskussion der Beginn einer Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- α -Therapie beschlossen. Die CD4-Zell-Zahl lag zu diesem Zeitpunkt bei 319/ μ l, eine HIV-Replikation war nicht nachzuweisen. Nach Durchführung eines Interferon- γ -Release-Assays (IGRA; QuantiFERON-TB[®] Gold; QFT-G; Cellestis, Carnegie, Australia) [1] und einer Röntgenuntersuchung des Thorax, in denen sich kein Hinweis auf

¹ Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz,

² Klinik für Infektionskrankheiten & Spitalhygiene, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz.

eine Tuberkulose oder Kontakt mit *Mycobacterium tuberculosis* ergab, wurde im Juni 2008 erstmals eine Infliximabtherapie begonnen.

Auf eine Induktionstherapie folgte eine kontinuierliche 8-wöchige Infliximabgabe. Bei dem Patienten war ein therapeutisches Ansprechen zu verzeichnen, es kam zu einer deutlichen Regredienz der Beschwerden mit einer Stuhlfrequenz von drei bis vier unblutigen Stuhlgängen pro Tag ohne abdominelle Schmerzen. Zusätzlich war eine Zunahme des Körpergewichts zu verzeichnen. Der Gesamtzustand des Patienten verbesserte sich deutlich.

Ende August 2008 (nach knapp 3-monatiger Therapie) musste der Patient wegen einer Legionellenpneumonie stationär behandelt werden, von der er sich unter Verabreichung von Clarithromycin und Cefuroxim schnell vollständig erholte. Die Suche nach Mykobakterien (Sputum) verlief negativ. Die Infliximabtherapie wurde vorsichtshalber beendet. Zunächst kam es hierunter zu keiner Verschlechterung der Kolitissymptome.

Im Oktober 2008 wurde der Patient wegen Fieber, erhöhter Entzündungsparameter, Gewichtsverlust, Dyspnoe und Schüttelfrost erneut hospitalisiert. Trotz ausgedehnter Erregersuche (u.a. Sputum auf Mykobakterien, bronchoalveoläre Lavage [BAL] mit Mykobakterien-PCR [Polymerase-Kettenreaktion]) und Bildgebung mittels Computertomographie ließ sich bis auf ein positives Legionellenantigen im Urin keine sichere Ursache für diese Beschwerden finden. Unter Levofloxacin/Ciprofloxacin kam es zu einer erneuten Beschwerdebesserung.

Ab November 2008 verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten zunehmend. Er entwickelte intermittierend febrile Temperaturen, es kam zu progredienter Lymphopenie und Anämie, später auch Thrombopenie und Neutropenie. In wiederholten Blutkulturen und Sputumuntersuchungen ließ sich kein Erreger, insbesondere kein *Mycobacterium tuberculosis*, nachweisen. Im Januar 2009 wurde der Patient unserer Klinik mit Verdacht auf *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie zugewiesen. Im konventionellen Röntgenbild zeigten sich multiple interstitielle Knötchen. In einer daraufhin durchgeführten BAL ließen sich Tuberkel-

bakterien nachweisen, zusätzlich fand sich Zytomegalievirus (CMV).

□ **Klinischer Untersuchungsbefund und weitere Anamnese:** Bei Aufnahme präsentierte sich ein 34-jähriger, wacher und orientierter Patient in schlechtem Allgemeinzustand und normalem Ernährungszustand. Die Sauerstoffsättigung bei 4 l Sauerstoff über eine Nasensonde betrug 93%, die Atemfrequenz 24/min. Der Blutdruck lag bei 100/60 mmHg mit einer Herzfrequenz von 111/min. Bei der körperlichen Untersuchung ließen sich basal feinblasige Rasselgeräusche der Lunge beidseits nachweisen. Das Abdomen war weich und indolent mit deutlichen Striae. Der sonstige internistische und neurologische Unter-

suchungsbefund zeigte sich unauffällig.

Bei dem Patienten war 2003 die Erstdiagnose einer Colitis ulcerosa gestellt worden, im selben Jahr wurde bei dem Patienten eine HIV-Infektion diagnostiziert. Der Patient hatte sich wahrscheinlich ca. 1998 bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit seiner ebenfalls HIV-positiven Ehefrau infiziert. 2004 kam es unter 6-Mercaptopurin zu erhöhten Leberenzymen und zu einer Lymphopenie unter Kortikosteroidgabe. Im darauffolgenden Jahr führte eine Exazerbation der Colitis ulcerosa zu einer symptomatischen Anämie. Eine Therapie mit Azathioprin hatte eine ödematöse Pankreatitis zur Folge. Bei fortgesetzter Steroidtherapie wurden ein Steroiddiabetes und eine



Abbildung 1. Röntgenthorax posteroanterior: fein-retikulonoduläre Transparenzminderung beidseits. Keine Ergüsse. Konventionell-radiologisch keine Anhaltspunkte für mediastinale oder intrapulmonale Raumforderungen.

KASUISTIK

beginnende Hüftkopfnekrose linksseitig diagnostiziert. Ab November 2006 wurde eine Leukozytenapherese (Adacolumn) mit insgesamt fünf Therapien initiiert. Im Januar 2008 kam es bei tiefer Beinvenenthrombose rechts zu Lungenembolien, und es wurde für insgesamt 6 Monate eine orale Antikoagulation durchgeführt. Im April 2008 fand sich unter fortdauernder Therapie mit 5-Aminosalicylaten ein Anstieg der Retentionsparameter. In einer Nierenbiopsie wurde die Diagnose einer interstitiellen Nephritis gestellt. Daher wurde im Juni 2008, wie erwähnt, bei Weigerung des Patienten, einer Kolektomie zuzustimmen, eine Anti-TNF- α -Therapie begonnen.

Bezüglich der HIV-Erkrankung war von April bis Juli 2005 eine antiretrovirale Therapie mit Emtricitabin, Tenofovir und Lopinavir/Ritonavir erfolgt, welche aufgrund von gastrointestinaler Unverträglichkeit und Anämie abgesetzt wurde. Daran schloss sich eine Therapie mit Abacavir, Lamivudin und Nevirapin an, welche wegen Entwicklung eines Hautausschlags beendet wurde. Von Dezember 2005 bis Januar 2007 folgte eine Therapie mit Lamivudin, Tenofovir, Saquinavir und Ritonavir, welche wegen Kreatininanstiegs gestoppt wurde. Eine darauffol-

gende antiretrovirale Behandlung mit Didanosin, Lamivudin und Ritonavir, mit begleitender Metformingabe, wurde wegen Lactatazidose abgesetzt. Seit Juni 2007 befand sich der Patient unter Zidovudin/Lamivudin-, Ritonavir- und Saquinavirtherapie in einer stabilen Phase mit normaler CD4-Zahl ohne Nachweis einer HIV-Replikation (negativer RNA-Nachweis).

□ **Labor:** Im Labor zeigten sich eine normochrome, normozytäre Anämie von 9,2 g/dl, eine Makrozytose und eine Thrombozytose von $57 \times 10^3/\mu\text{l}$. Zusätzlich erfolgte der Nachweis einer Lymphopenie ($\sim 100/\mu\text{l}$, CD4-Zell-Zahl $38/\mu\text{l}$). Die Lactatdehydrogenase lag bei 3 138 U/l, die Aspartataminotransferase bei 127 U/l und die Alaninaminotransferase bei 66 U/l. Die alkalische Phosphatase betrug 173 U/l, und die Pankreasamylase war auf 74 U/l, bei normwertiger Lipase, erhöht. Zusätzlich war ein Kreatininanstieg auf 173 $\mu\text{mol/l}$ zu verzeichnen. Das C-reaktive Protein betrug 300 ng/l, und das Procalcitonin lag bei 5,87 $\mu\text{g/l}$. HIV-RNA war bei Aufnahme nicht nachweisbar.

□ **Weiterführende Diagnostik:** Im Röntgen-Thorax bei Aufnahme zeigten

sich fein-retikulonoduläre Transparenzminderungen beidseits, vereinbar mit einer interstitiellen Pneumonie, differentialdiagnostisch mit einer Miliartuberkulose (Abbildung 1). In einer BAL fanden sich säurefeste Stäbchen, im Trachealsekret erfolgte zusätzlich der Nachweis von *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex-DNA. Eine Resistenztestung, die erst später einging, zeigte, dass die Mykobakterien sensibel auf Ethambutol, Pyrazinamid, Rifampicin und resistent gegen Isoniazid waren. In Blutkulturen konnten koagulasenegative multiresistente Staphylokokken (sensibel auf Vancomycin) und säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden. Im Urin zeigte sich *Legionella-pneumophila*-Antigen. In einer Knochenmarkbiopsie ließ sich kulturell *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex nachweisen.

Therapie und Verlauf

Es wurde die Diagnose einer Miliartuberkulose gestellt und eine antituberkulöse Therapie mit Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol und Rifabutin begonnen. Da bei dem Patienten Legionellenantigen im Urin nachweisbar war, wurde zusätzlich eine Ciprofloxacin-Gabe initiiert. Der Patient klagte in den folgenden Tagen über zunehmende abdominelle Schmerzen, zusätzlich ließen sich im Labor steigende Pankreasenzyme nachweisen. Es wurde eine Computertomographie des Abdomens durchgeführt, in der sich der klinische Verdacht einer Pankreatitis bestätigen ließ. Des Weiteren konnten ausgedehnte zentrale Lungenembolien nachgewiesen werden (Abbildung 2). Im Serum war zusätzlich mittels PCR CMV und Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) nachweisbar.

Als ursächlich für die Pankreatitis wurde am ehesten die medikamentöse Therapie mit Isoniazid und Co-trimoxazol angesehen, die daher beendet wurde. Als Differentialdiagnosen wurden die Miliartuberkulose und eine systemische HSV-1- oder CMV-Infektion diskutiert; daher wurde eine antivirale Therapie mit Foscarnet begonnen. Im Verlauf entwickelte sich eine schwere exsudativ-nekrotisierende Form der Pankreatitis (Abbildung 3), so dass keine orale Medikation mehr möglich war und die anti-

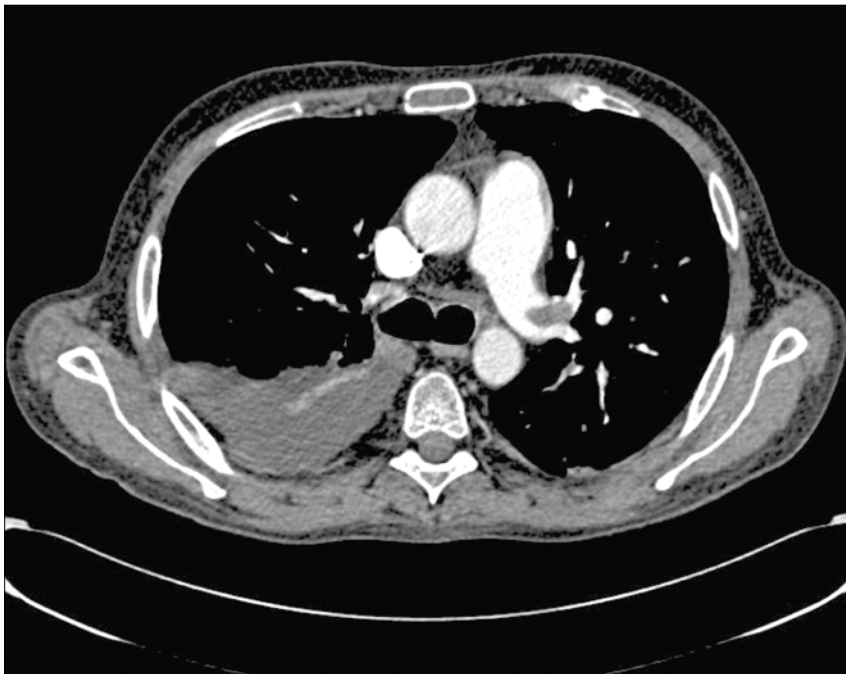


Abbildung 2. Computertomographie des Thorax mit Kontrastmittel: zentrale sowie bilateral parazentrale und segmentale Lungenembolien.

bakterielle Therapie bei Verdacht auf bakterielle Sekundärinfektion nach Sistieren der antiretroviralen Therapie auf Gentamicin, Ciprofloxacin, Rifampicin sowie Imipenem umgestellt werden musste.

Im weiteren Verlauf verschlechterte sich unter dem Bild von zunehmenden pulmonalen Infiltraten in beiden Oberlappen und bilateralen Pleuraergüssen der respiratorische Zustand des Patienten immer mehr. Es kam zu progredienter respiratorischer Erschöpfung. Angesichts der infausten Prognose bei multiplen unbeherrschten Problemen wurde auf eine Therapieeskalation verzichtet und im Verlauf eine rein supportive Therapie eingeleitet. Kurze Zeit später verstarb der Patient, eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

DISKUSSION

Lange Zeit wurden Glukokortikoide als primäre Therapie für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen verwendet. Durch den Einsatz von Immunsuppressiva wie Methotrexat und Azathioprin konnten verbesserte Remissionsraten erreicht werden. Eine neue effektive Therapieoption stellen die Anti-TNF- α -Antikörper dar. Die TNF- α -Antikörper Infliximab, Adalimumab und Certolizumab Pegol haben sich in der Behandlung des Morbus Crohn als effektiv erwiesen [2–6]. Bei der Colitis ulcerosa konnte in klinischen Studien die Wirksamkeit von Infliximab gezeigt werden [7, 8]. Jedoch besteht für Patienten, die eine Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor erhalten, ein erhöhtes Risiko, an verschiedenen Infektionen [9] einschließlich der Tuberkulose [10, 11] zu erkranken. Deutliche Risiken sind auch bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Infektion beschrieben, wo es häufig zu einer Reaktivierung kommt. Das häufigste Problem im Rahmen einer Anti-TNF- α -Therapie stellt eine reaktivierte Herpes-zoster-Infektion dar [12].

Studien im Mausmodell konnten zeigen, dass TNF- α entscheidend an der Eliminierung von intrazellulären Pathogenen beteiligt ist. Zum einen führt TNF- α durch die Produktion verschiedener Chemokine in Makrophagen und T-Zellen und durch Induktion von vaskulären Adhäsionsmo-



Abbildung 3. Computertomographie des Abdomens mit Kontrastmittel: Pankreatitis mit peripankreatischen Fettgewebnekrosen.

lekülen zu einer Akkumulation von Immunzellen am Ort der Infektion. Des Weiteren werden die Phagozytoseaktivität und die Neutralisierung von intrazellulären Erregern durch die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale von TNF- α stimuliert. Zusätzlich kann TNF- α die Immunantwort durch Induktion der Verhinderung der Apoptose von Immunzellen beeinflussen [13]. Um das Risiko eines Ausbruchs einer latenten Tuberkuloseinfektion zu minimieren, wird vor Beginn einer TNF-Hemmer-Therapie ein Tuberkuloscreening durchgeführt [14]. Traditionellerweise setzt sich das Screening aus einer Erhebung der persönlichen Anamnese, einem Röntgen-Thorax und dem von Robert Koch entwickelten Tuberkulin-Hauttest zusammen. Bei Bacille-Calmette-Guérin-(BCG-)geimpften Personen und bei immunkompromittierten Patienten ist der Test jedoch nur eingeschränkt verwendbar. Mit Hilfe von zwei neu entwickelten IGRAs (Quantiferon-TB[®] Gold [Cellestis] und T-SPOT.TB[®] [Oxford Immunotec]),

welche von T-Lymphozyten, die für spezifisches Antigen von *Mycobacterium tuberculosis* sensibilisiert sind, freigesetztes Interferon- γ detektieren, ließen sich eine deutlich verbesserte Sensitivität und Spezifität erreichen [15]. Es konnte gezeigt werden, dass die aktuell auf dem Markt befindlichen IGRAs im Gegensatz zum Tuberkulin-Hauttest nicht durch die CD4-T-Zell-Zahl beeinflusst werden [16].

Gemäß den Empfehlungen einer Schweizer Expertengruppe setzt sich das Screening aus einer detaillierten persönlichen Anamnese bezüglich früherer Exposition und stattgehabter Tuberkulosebehandlung, einer konventionellen Röntgenuntersuchung des Thorax und einem IGRA-Test zusammen. Ein Tuberkulin-Hauttest wird nicht mehr empfohlen. Bei Patienten mit aktiver Tuberkulose sollte eine antimykobakterielle Therapie initiiert werden. Patienten, bei denen die Gefahr einer Reaktivierung einer latenten Tuberkuloseinfektion besteht, sollten gemäß den Empfehlungen der Schweizer Lungenliga eine präventive Thera-

KASUISTIK

pie mit Isoniazid 300 mg/Tag für 9 Monate oder Rifampicin 10 mg/Tag für 4 Monate erhalten [17, 18]. Jedoch ist selbst nach vorausgehender Chemoprophylaxe bei positivem Tuberkulosescreening über eine disseminierte Tuberkulose bei einem Morbus-Crohn-Patienten nach Beginn einer Anti-TNF- α -Therapie berichtet worden [19].

In verschiedenen Studien zeigte sich, dass die Anti-TNF- α -Therapie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen und begleitender chronischer HCV (Hepatitis-C-Virus)/HIV-Infektion mit einem sehr geringen Risiko einer Aggravation des viralen Leidens verbunden ist [20]. Bei Patienten mit CD4-Zell-Zahlen $> 200/\text{mm}^3$ ist in kürzlich erschienenen Studien eine relative Sicherheit einer Therapie mit Adalimumab, Infliximab oder Etanercept für eine Therapiedauer bis zu 4 Jahren gezeigt worden [12]. In einer retrospektiven Studie von Cepeda et al. waren bei insgesamt acht HIV-infizierten Patienten, die mit einem Anti-TNF- α -Hemmer behandelt wurden, keine signifikanten Beeinträchtigungen bezüglich dieser Therapie zu verzeichnen [21]. Alle Patienten hatten CD4-Zell-Zahlen $> 200/\text{mm}^3$ ohne gleichzeitig bestehende aktive Infektionen [21]. Über einen Zeitraum von 2 Jahren wurde die Etanerceptgabe mit begleitender hochaktiver antiretroviraler Therapie komplikationslos durchgeführt [22]. In der Literatur ist der Fall eines Patienten mit gleichzeitig bestehender HIV- und HCV-Infektion beschrieben, bei dem eine Psoriasisarthritis erfolgreich mit Etanercept behandelt werden konnte. Bei Therapiebeginn bestand bei unserem Patienten eine CD4-Zell-Zahl von $380/\text{mm}^3$.

Der dargestellte Fall zeigt jedoch, dass bei Patienten mit HIV-Infektion dennoch ein erhöhtes Risiko einer Tuberkulose besteht. Trotz negativen QuantiFERON-Tests, negativer Screeninguntersuchungen und wiederholter Untersuchungen (Sputum, BAL) konnte *Mycobacterium tuberculosis* erst bei der klaren klinischen Manifestation der Miliartuberkulose nachgewiesen werden. Tragischerweise sprach die Tu-

berkulose gut auf die Therapie an, die tuberkulostatische Therapie führte jedoch zu einer nekrotisierenden Pancreatitis, an der der Patient verstarb.

SCHLUSSFOLGERUNG

Obwohl in der Literatur einer Anti-TNF- α -Therapie bei Patienten mit begleitender HIV-Infektion eine relative Sicherheit bescheinigt wird, demonstriert dieser Fall, dass es trotz negativer Screeninguntersuchungen nach Beginn einer TNF-Hemmer-Therapie zu schwerwiegenden Verläufen einer *Mycobacterium tuberculosis*-Infektion kommen kann. Somit sollte unter Therapie bei klinischem Verdacht eine erneute Erregersuche angestrebt werden. Besonders bei immunkompromitierten Patienten sollten Anti-TNF- α -Hemmer mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden, da hier Screeninguntersuchungen falsch negativ sein können.

Literatur

1. Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:443–50.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359: 1541–9.
3. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029–35.
4. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228–38.
5. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357: 239–50.
6. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876–85.
7. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805–11.
8. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353: 2462–76.
9. Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22:403–9.
10. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345: 1098–104.
11. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60: 1884–94.
12. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, et al. Review article: Chronic viral infection in the anti-tumor necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:20–34.
13. Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis* 2005;41:Suppl 3:S199–203.
14. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008;8:147–52.
15. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149:177–84.
16. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, et al. Performance of two commercial blood IFN- γ -gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:907–13.
17. Ligue Pulmonaire Suisse. Manuel de la tuberculose, 2ème éd. Berne: Ligue Pulmonaire Suisse, 2007 (<http://www.tbinfo.ch>).
18. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007; 137:620–2.
19. Bourikas LA, Kourbeti IS, Koutsopoulos AV, et al. Disseminated tuberculosis in a Crohn's disease patient on anti-TNF alpha therapy despite chemoprophylaxis. *Gut* 2008;57:425.
20. Galeazzi M, Giannitti C, Manganelli S, et al. Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection. *Autoimmun Rev* 2008;8: 100–3.
21. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:710–2.
22. Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, et al. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007;34:1353–5.

Korrespondenzanschrift
Prof. Dr. Dr. Gerhard Rogler
Klinik für Gastroenterologie
und Hepatologie
Department für Innere Medizin
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Schweiz
Telefon (+41/44) 255-9477
Fax -9497
E-Mail: gerhard.rogler@usz.ch